



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2000086520 A**(43) Date of publication of application: **28 . 03 . 00**

(51) Int. Cl.

A61K 31/54
A61K 9/16
A61K 47/12
A61K 47/22

(21) Application number: **10254356**(22) Date of filing: **08 . 09 . 98**(71) Applicant: **TAKADA SEIYAKU KK**(72) Inventor: **KINOSHITA HIROYUKI**
KASAHARA AKIRA(54) **MEQUITAZINE PREPARATION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a mequitazine preparation, especially a dry syrup mequitazine preparation, having no problem in storage stability, having little problems which occur in dissolving the mequitazine in water, especially discoloration and deterioration which are caused by city water and become obstacles for the development of the dry syrup preparation, and further especially capable of inhibiting the formation of an S-oxidized mequitazine compound (SO body).

SOLUTION: This mequitazine preparation capable of inhibiting the oxidized mequitazine formation caused by city water and excellent in storage stability is obtained by making a medicinal antioxidant exist together with either or both of citric acid and succinic acid. When the mequitazine preparation is, for example, produced by processes including wet pelletizing, the medicinal antioxidant is preferably added to the preparation in a powder state subsequent to the wet pelletizing process.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86520

(P2000-86520A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) IntCl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/54	A E M	A 6 1 K 31/54	A E M 4 C 0 7 6
	A D A		A D A 4 C 0 8 6
9/16		9/16	P
47/12		47/12	K
47/22		47/22	K
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-254356

(22) 出願日 平成10年9月8日 (1998.9.8)

(71) 出願人 000169880

高田製薬株式会社

東京都台東区烏越2丁目13番10号

(72) 発明者 木下 裕之

埼玉県大宮市別所町15番3号

(72) 発明者 笠原 晶

埼玉県大宮市別所町15番3号

(74) 代理人 100102668

弁理士 佐伯 憲生

Fターム (参考) 4C076 AA22 BB01 CC03 CC18 DD42

DD43 DD59 DD61 DD67 FF63

4C086 AA01 AA02 BA18 CB09 MA03

MA05 MA09 MA23 MA52 NA03

ZA89 ZB13 ZC13

(54) 【発明の名称】 メキタジン製剤

(57) 【要約】

【課題】 メキタジン製剤、特にメキタジンドライシロップ製剤を水道水に溶解した時、毒性などの生体への影響の解明されていないメキタジンの酸化物が生成され、製剤中に混入するため、その生成を抑制する必要がある。

【解決手段】 湿式造粒法などにより、メキタジン製剤を製造する際に、好ましくは湿式造粒後、医薬用抗酸化剤を粉末添加するなどして、クエン酸又はコハク酸の少なくともいずれか1種と共にメキタジン製剤中に存在させることにより、水道水でのメキタジン酸化物の生成を抑制し、保存安定性もよいメキタジン製剤を得ることが出来る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 クエン酸又はコハク酸の少なくともいずれか 1 種と医薬用抗酸化剤を含有することを特徴とするメキタジン製剤。

【請求項 2】 医薬用抗酸化剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれるものである請求項 1 に記載のメキタジン製剤。

【請求項 3】 クエン酸及び抗酸化剤の含量が、メキタジン 1 重量部に対して、クエン酸が 0.2～1.5 重量部、抗酸化剤が 0.1～1 重量部の割合であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載のメキタジン製剤。

【請求項 4】 ドライシロップ製剤であることを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載のメキタジン製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はメキタジン製剤に関する。詳しくはメキタジンドライシロップ製剤を製造する際にクエン酸又はコハク酸及びアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩などの抗酸化物質を添加することにより、水道水を用いても変色・変質しないことを特徴とするメキタジンドライシロップ製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明者らは先にクエン酸又はコハク酸がメキタジンドライシロップ製剤を製造する際に障害となる赤色変化を著しく抑制すること、また抗酸化剤にも同様な抑制効果があるが、抗酸化剤で変色防止した製剤は保存中に着色するなど保存安定性に問題があることを見いだした（特開平 10-167954 号）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らはその後さらに検討を重ねた結果、メキタジン製剤を水道水に溶解したとき、赤色変化の他にメキタジンの酸化により、S-オキシド体（以下 SO 体と言う）も生成していること、この SO 体の生成はクエン酸又はコハク酸の添加ではあまり抑制されていないという新たな問題（課題）が存在することを見いだした。この SO 体の生成量は多い場合には、メキタジンの数パーセント程度になることから医薬品としての品質上の問題からこの SO 体の含量をできるだけ少なく、できれば有効成分の 1 重量%以下程度に抑制することが求められる。従って、本発明は保存安定性に問題がなく、かつメキタジン水を水に溶解する際に生じる問題、特にドライシロップ製剤を開発する上で障害となる、水道水によって生ずる変色・変質の少ない、特に SO 体の生成を抑制したメキタジン製剤、特にドライシロップ製剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の問題を鋭意検討した結果、メキタジンのドライシロップ製

剤を製造するにあたり、クエン酸又はコハク酸と抗酸化物質作用を示す物質の両者を併用することにより、メキタジンを水道水に溶解した際に生ずるメキタジンの酸化物（SO 体等）の生成を著しく抑制すると共に、抗酸化剤を含むにもかかわらず保存安定性も良好な製剤が得られることを見だし、本発明を完成した。即ち本発明は下記の 1 ないし 4 に関するものである。

【0005】1. クエン酸又はコハク酸の少なくともいずれか 1 種と医薬用抗酸化剤を含有することを特徴とするメキタジン製剤。

2. 医薬用抗酸化剤が、アスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれるものである上記 1 に記載のメキタジン製剤。

3. クエン酸及び抗酸化剤の含量がメキタジン 1 重量部に対して、クエン酸が 0.2～1.5 重量部、抗酸化剤が 0.1～1 重量部の割合であることを特徴とする上記 1 又は 2 に記載のメキタジン製剤。

4. ドライシロップ製剤であることを特徴とする上記 1～3 のいずれかに記載のメキタジン製剤。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明におけるクエン酸又はコハク酸はメキタジンの溶解をよくするためフリーの酸であることが好ましいが、その塩と併用してもよい。これらクエン酸又はコハク酸のメキタジン製剤中の含量は、通常メキタジン製剤中におけるメキタジン 1 重量部に対して、0.1 重量部以上、好ましくは 0.2 重量部以上であり、上限は特にないが、3 重量部以上添加しても着色抑制の上では効果は変わらないので、3 重量部以下であり、好ましくは 1.5 重量部以下程度である。更に好ましくは塩を併用した場合、塩の量を含めずに、フリーの酸の量のみで 1 重量部以下である。クエン酸又はコハク酸は両者を併用してもよい。

【0007】本発明における医薬用抗酸化剤としては、抗酸化作用を有し、かつ医薬製剤に使用しうるものであれば特に制限はない。例えばアスコルビン酸、エリソルビン酸、DL- α -トコフェロール、亜硫酸水素ナトリウムなどを挙げることができる。これらの抗酸化剤は酸又は塩基と塩等を形成するものは塩であってもよい。好ましい抗酸化剤としてはアスコルビン酸及びエリソルビン酸及びそれらの塩を挙げることができる。塩としては例えばナトリウム塩などのアルカリ金属との塩などが好ましい。これらの抗酸化剤は単独であっても、2 種以上併用してもよい。メキタジン製剤中における抗酸化剤の含有量はメキタジン製剤を水道水に溶解した際に、メキタジンの SO 体を抑制する量であれば特に制限はないが、通常、製剤中のメキタジン 1 重量部に対して、0.1 重量部以上、好ましくは 0.2 重量部、より好ましくは 0.5 重量部以上である。また上限は特にないが、メキタジン 1 重量部に対して 2 重量部以下、好ましくは 1 重量部以下程度である。

【0008】本発明におけるメキタジン製剤は通常メキタジン、賦形剤などの医薬用添加剤、クエン酸又はコハク酸、及び医薬用抗酸化剤を、必要に応じて水その他の溶媒等を添加もしくはそれらに溶解して、適宜任意の順序で混合し、必要に応じて、篩等での整粒、乾燥等を行うことにより得ることが出来る。

【0009】賦形剤などの医薬用添加剤としては乳糖、ブドウ糖、果糖、白糖などの糖類、マンニトール、ソルビトールなどの糖アルコール、着色料、甘味料その他、医薬品製造に使用される添加剤などが挙げられる。本発明の製剤、特にドライシロップ製剤において

は、マンニトール及び白糖が好ましい。
【0010】本発明におけるメキタジン製剤、特にドライシロップ製剤は次のようにして製造することができる。メキタジンと他の添加剤（精製白糖、D-マンニトール等）を混合し、これにクエン酸（又はコハク酸）および抗酸化剤を水溶液としたものを加え、湿式造粒によ*

メキタジン	1～10重量部	好ましくは2～7重量部
クエン酸	0.2～10重量部	好ましくは0.5～7重量部
抗酸化剤	0.1～10重量部	好ましくは0.5～7重量部
その他添加剤	残部	

なお、上記においてクエン酸の代わりにコハク酸を用いてもよいが、好ましいのはクエン酸である。また、上記の抗酸化剤としては、好ましくはアスコルビン酸及びエリソルビン酸及びそれらの塩から選ばれる少なくとも一種である。その他の添加剤における残部は製剤組成の合計が100重量部となるようにする。

【0012】

【実施例】以下に本発明を実施例及び試験例により、より具体的に説明する。

実施例1

メキタジン6.00mg、精製白糖適量（出来合い製剤総量が1000mgになるように加える。約682.98mg）、D-マンニトール300mgを混合したものに、精製水0.1mLにクエン酸4.87mg、クエン酸ナトリウム1.15mg、アスコルビン酸3.0mgを溶解した溶液を加えて、練合を行い30メッシュで篩※

HPLC：

（株）島津製作所製高速液体クロマトグラフ

送液ユニット	LC-10AD
自動試料導入装置	SIL-10AXL
システムコントローラー	SCL-10A
カラムオーブン	CTO-10A
紫外・可視分光光度計検出器	SPD-10AV
オンライン脱気装置	DGU-4A

（株）島津製作所製LCワークステーション

【0016】HPLC条件：

Mobile Phase イソオクタン：無水エタノール：アセトニトリル：イソプロピルアミン：水＝（120：100：15：7：2）

UV Detector	254nm
Flow	1.4mL/min
測定範囲	20分
50 カラム	φ4.0×250mm（5μmシリカ

※り整粒し、乾燥して目的とするメキタジンドライシロップ製剤とすることができる。また、この湿式造粒において、抗酸化剤を水溶液として添加せずに、造粒後に、抗酸化剤を粉末のまま添加してもよい。即ち、メキタジンに精製白糖、D-マンニトールなどの添加物を加え混合した後、クエン酸（又はコハク酸）水溶液を加え、湿式造粒し、整粒したのち、抗酸化剤の粉末を添加混合（倍散混合）することにより、メキタジンドライシロップ製剤を製造することができる。抗酸化剤の粉末は粉末状であれば特に制限はないが、通常100メッシュ以上のものが使用され、好ましくは150メッシュ篩を篩過したものがよい。後者の製造法で得られた製剤は効果的により好ましく、本発明の製剤を製造するのに適している。後者の製造方法において、クエン酸はより好ましい。

【0011】このようにして得られた本発明の好ましい製剤の組成を以下に示す。

好ましくは2～7重量部

好ましくは0.5～7重量部

好ましくは0.5～7重量部

※過した後、60℃1時間恒温器で乾燥した。得られた粉末を再度30メッシュの篩を用いて調製を行い、目的の製剤を得た。

【0013】実施例2

実施例1において、アスコルビン酸の量を5.0mgにし、精製白糖の量を、製剤総量が1000mgとなるよう調整する以外は、実施例1と同様にして、メキタジンドライシロップ製剤を得た。

30 【0014】試験例1 抗酸化剤の効果

上記で得られた各製剤1gを、水道水20mLに加え、攪拌機を用いて10分間攪拌し溶解させた。その水溶液に1mol/L NaOH試薬液を1mLおよびクロロホルム20mLを加えた。20分間振盪し、3000回転/分で5分間遠心分離器にかけた。クロロホルム層を分離し、下記HPLC条件で測定を行った。

【0015】

5

6

ゲル: zorbox-sil)

Oven 35℃
 Injection vol 10 μL
 Rinse MeOH
 Atten 4

【0017】測定結果

* である。

メキタジン酸化物のHPLCでの面積

×100

メキタジン及びメキタジン酸化物のHPLCでの面積の総量

【0019】実施例3

メキタジン3.0mg, 精製白糖793.49mg, D-マンニトール300mg, サッカリンナトリウム1.0mgを混合したものに, 精製水0.05mLにクエン酸2.78mg, クエン酸ナトリウム0.32mgを溶解した溶液を加えて, 練合を行い30メッシュで整粒した後, 60℃1時間恒温器で乾燥した。得られた粉末を※

※30メッシュで整粒した後, 150メッシュで篩過したアスコルビン酸ナトリウム1.5mgを倍散混合し, 目的の製剤を得た。

【0020】実施例4

下記の組成を用いる以外は実施例3と同様にしてメキタジンドライシロップ製剤を得た。

メキタジン	3.00mg
D-マンニトール	100mg
クエン酸	2.50mg
アスコルビン酸ナトリウム	2.18mg
サッカリン	2.00mg
サッカリンナトリウム	20.00mg
精製白糖	適量

(白糖は総量が1000mgになるように適量添加する。)

【0021】実施例5

★ジンドライシロップ製剤を得た。

下記の組成を用いる以外は実施例3と同様にしてメキタ★

メキタジン	3.00mg
D-マンニトール	100mg
クエン酸	2.50mg
アスコルビン酸ナトリウム	2.18mg
サッカリン	2.00mg
サッカリンナトリウム	20.00mg
精製白糖	適量
オレンジエッセンス	微量

(白糖は総量が1000mgになるように適量添加する。)

【0022】実施例6

オレンジエッセンスの代わりに, アップルフレーバーを用いる以外は実施例5と全く同様にして, メキタジンドライシロップ製剤を得た。

【0023】比較例

クエン酸を使用することなく, アスコルビン酸のみを使用して, 下記の組成で実施例1と同様にして, メキタジンドライシロップ製剤を得た。

メキタジン	3.00mg
D-マンニトール	200mg
アスコルビン酸	1.00mg
アスコルビン酸ナトリウム	0.5mg
リン酸水素二ナトリウム	0.34mg
精製白糖	適量

(白糖は総量が1000mgになるように適量添加する。)

【0024】試験例2

(1) 水道水でのメキタジン酸化物の生成

上記実施例3～6で得られた各製剤1gを, 水道水20mLに加え, 攪拌機を用いて10分間攪拌し溶解させた。その水溶液に1mol/L NaOH試薬液を1mLおよびクロロホルム20mLを加えた。20分間振盪し, 3000回転/分で5分間遠心分離器にかけた。クロロホルム層を分離し, 試験例1と同様にして, HPLCでメキタジン酸化物測定を行った。測定結果を試験例1と同様に換算して, メキタジン酸化物生成量を下表に示した。

【0025】(2) 経時変化による影響

実施例3～6で得られた各製剤を 各10g取り, 60℃で2週間暗所条件で保存した。保存後の製剤を蒸留水に溶解し, 試験例1同様にHPLCで保存中におけるメキタジン酸化物の生成量を測定した。また, 各製剤の性

状態色調の変化も目視観察し、下記と一緒に示した。

* * 【0026】

製剤	(1) 水道水での生成 S O 体量 (w t %)	(2) 保存中にの S O 体量 (%)	保存後の性状 色調変化
実施例3	0.15	0.07	◎
実施例4	0.12	0.10	◎
実施例5	0.12	0.13	◎
実施例6	0.13	0.11	◎
比較例	0.2	2.72	△

【0027】なお、上記における性状色調変化の基準は下記の通りである。

性状及び色調	記号
白色、性状変化なし	◎
微黄色に変化	○
淡黄白色に変化	○△

※黄色に変化 △

10 褐色に変化 ×

【0028】実施例7

下記の組成を用いて実施例1と同様にして、メキタジンドライシロップ製剤を得た。

※

メキタジン	3.00mg
D-マンニトール	200mg
クエン酸	2.91mg
クエン酸ナトリウム	0.1mg
エリソルビン酸	0.5mg
精製白糖	適量

(白糖は総量が1000mgになるように適量添加する。)

【0029】

【発明の効果】本発明によれば、メキタジン製剤を水道水に溶解した時に、メキタジンの酸化物の生成が著しく★

★抑制され、かつ保存安定性も良好なメキタジン製剤、特にドライシロップ製剤を得ることができる。